



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA DE LAGARTO - DOL

GÉSSICA OLIVEIRA ANDRADE
GRAZYELE SANTANA DE SOUSA

**INFLUÊNCIA DAS METALOPROTEINASES DA MATRIZ EXTRACELULAR NO
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA.**

LARGARTO-SE
2018

**GÉSSICA OLIVEIRA ANDRADE
GRAZYELE SANTANA DE SOUSA**

**INFLUÊNCIA DAS METALOPROTEINASES DA MATRIZ EXTRACELULAR NO
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
curso de graduação de Odontologia da UFS -
Lagarto, como parte dos requisitos necessários
à obtenção do título de Cirurgião-dentista.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Rodrigues de
Matos

LAGARTO-SE
2018

**GÉSSICA OLIVEIRA ANDRADE
GRAZYELE SANTANA DE SOUSA**

**INFLUÊNCIA DAS METALOPROTEINASES DA MATRIZ EXTRACELULAR NO
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA.**

Trabalho de conclusão de curso como requisito necessário para obtenção do título de Cirurgião-dentista. Qualquer citação atenderá as normas éticas científicas.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Matos Rodrigues

Trabalho apresentado em ____/____/____.

_____.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Rodrigues de Matos.

Orientador – Departamento de Odontologia de Lagarto - UFS

_____.

Profa. Dra. Katharina Morant Holanda de Oliveira

Departamento de Odontologia de Lagarto - UFS

_____.

Profa. Me. Ingrede Tatiane Serafim Santana

Departamento de Enfermagem de Lagarto – UFS

LAGARTO-SE

2018

RESUMO

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) é um dos mais comuns em todo o mundo, responsável por uma estimativa de 1-2% das mortes causadas por câncer. No CCEO, as metaloproteinases da matriz (MMPs), estão associadas à degradação da matriz extracelular (MEC). O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura a respeito das principais MMPs e a sua associação ao CCEO. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, entre fevereiro e agosto de 2018. As MMP-2 e -9 merecem notoriedade por colaborarem nas atividades de invasão e metástase. Essas enzimas são sugeridas como fator prognóstico, apontando, sobretudo a capacidade de invasão das lesões.

Palavras-chave: carcinoma de células escamosas oral, MMPs.

ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma (CCEO) is one of the most common worldwide, accounting for an estimated 1-2% of deaths caused by cancer. In CCEO, matrix metalloproteinases (MMPs) are associated with extracellular matrix degradation (ECM). The objective of the present study is to perform a literature review on the main MMPs and their association to the CCEO. The survey was conducted in the PubMed database between February and August 2018. The MMP-2 and -9 merit notoriety for collaborating in the invasion and metastasis processes. These enzymes are suggested as a prognostic factor, mainly detecting the invasion capacity of the lesions.

Keys-word: oral squamous cell carcinoma, MMPs.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. MATERIAIS E MÉTODO	8
3. REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1 Carcinoma das células escamosas oral	9
3.2 Associação das MMPs na tumorigênese do CCEO	11
4. DISCUSSÃO	17
5. CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS	19

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) é a sexta neoplasia maligna mais comum no mundo, acometendo aproximadamente 6% dos casos sendo responsável por uma estimativa de 1-2% das mortes causadas por câncer (BRENER; *et al.* 2007). Origina-se no epitélio de revestimento e está historicamente relacionado ao uso de tabaco e álcool. Os sítios mais atingidos são a língua e assoalho de boca.

Um dos principais fatores de morbidade do câncer de células escamosas são as metástases de envolvimento nodal e metástases à distância. A determinação da capacidade de invasão e metástase de um CCEO é extremamente importante na conduta clínica, no tratamento e no prognóstico. Um acontecimento fundamental para o processo de invasão é a migração das células epiteliais neoplásicas rompendo o limite com o tecido conjuntivo. Para que esse fenômeno ocorra, são necessárias alterações nas interações entre as células neoplásicas, matriz extracelular (MEC) e aumento na secreção das enzimas degradadoras da MEC. Longe de ser uma barreira física, o estroma participa ativamente do processo de carcinogênese. Dentre as enzimas degradadoras da MEC, destacam-se as metaloproteinases da matriz (MMP). Essas podem agir em um ou mais componentes, sendo que juntas têm a capacidade de degradar todos os elementos protéicos conhecidos da MEC (PEREIRA *et al.* 2006).

As MMPs são classificadas em quatro grupos: as collagenases (MMP-1,-8, e -13), gelatinases (MMP-2, -9), estromelisinases (MMP-3, -10) e matrilisinas (MMP-7) (PEREIRA *et al.* 2006). São responsáveis por clivar os constituintes da matriz extracelular como o colágeno tipo IV, laminina, fibronectina e proteoglicanas expondo os sítios de ligação para célula cancerígena, promovendo a proliferação das células neoplásicas e disseminação metastática (KERKELÄ; SAARIALHO-KERE, 2003).

Diante de inúmeros trabalhos recentemente publicados em literatura, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura a respeito das principais MMPs e a sua associação ao carcinoma de células escamosas oral.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura utilizando a base de dados PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), realizada entre fevereiro e agosto de 2018. Buscou-se os descritores na Biblioteca Virtual de Saúde, via Descritores em Ciência e Saúde (DeCS) para subsequentemente conferir no Medical Subject Headings (MeSH).

Foram utilizados os descritores com os operadores booleanos OR e AND, formando a seguinte estratégia: "((mmp") AND ("carcinoma") AND ("epithelial cells" OR ("epithelial" AND "cells") OR "epithelial cells" OR ("squamous" AND "cell") OR "squamous cell")) AND ("mouth" OR "mouth" OR "oral")), resultando em 475 artigos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Carcinoma de células escamosas oral

Mundialmente, 300.000 casos de câncer de boca ocorrem por ano, sendo responsável por quase 130.000 mortes todos os anos, configurando-se em um problema de saúde pública global (PETTI; SCULLY, 2010). A população masculina no Brasil tem o maior risco para o câncer de boca seguido da França e Índia (WARNAKULASURIYA, 2009). A estimativa de novos casos são 14.700, sendo 11.200 homens e 3.500 mulheres (INCA, 2018).

Mesmo sendo o câncer de boca uma doença multifatorial, o tabaco e o álcool são os dois fatores de risco mais significativos não só para a evolução da neoplasia, como também para seu prognóstico (OLIVEIRA; RIBEIRO-SILVA; ZUCOLOTO, 2006). Entretanto, outras causas relacionadas ao desenvolvimento do câncer de boca têm sido relatadas na literatura, tais como agentes biológicos, o papiloma vírus humano (HPV), higiene oral precária, história pregressa de neoplasia do trato aerodigestivo e exposição excessiva à luz ultravioleta (REZENDE *et al.*, 2008).

A classificação de malignidade das lesões de acordo com sistema de gradação proposto por Bryne (1998), compreende-se em quatro escores que estabelecem os seguintes parâmetros: grau de queratinização, polimorfismo nuclear, padrão de invasão e infiltrado inflamatório.

Brandwein-Gensler *et al.* (2005) acrescentaram mais um padrão de invasão tumoral além dos propostos por Bryne (1998). Esse padrão diz respeito ao tumor de qualquer tamanho com 1mm ou mais de distância de tecido normal na interface tumor/hospedeiro (Quadro 1). Além disso, apresentaram uma avaliação histopatológica de risco (AHR) com os seguintes critérios: padrão de invasão, invasão perineural e resposta linfocitária, atribuindo-lhes os escores de riscos, que podem ser observados no Quadro 2.

ASPECTO MORFOLÓGICO	ESCORE DE MALIGNIDADE				
	1	2	3	4	5
Grau de queratinização	Alto (> 50% das células)	Moderadamente queratinizado (20 a 50% das células)	Mínima queratinização (5 a 20% das células)	Nenhuma queratinização (0 a 5% das células)	-
Polimorfismo nuclear	Pouco (> 75% de células maduras)	Moderado (50 a 75% de células maduras)	Intenso (25 a 50% de células maduras)	Extremo (0 a 25% de células maduras)	-
Padrão de invasão	Bordas infiltrativas bem delimitadas	Cordões, bandas e/ou trabéculas sólidas infiltrativas	Pequenos grupos ou cordões de células infiltrativas (N>15)	Dissociação celular espraçada e pronunciada, em pequenos grupos e/ou individuais (N<15)	Satélites de tumor de qualquer tamanho com 1mm ou mais de distância do tecido normal na interface tumor/hospedeiro
Infiltrado inflamatório	Intenso	Moderado	Escasso	Ausente	-

Quadro 1. Sistema de classificação histológica de malignidade estabelecido por Bryne et al. (1998) modificado por Brandwein-Gensler *et al.* (2005).

VARIÁVEL HISTOPATOLÓGICA	VALORES ATRIBUÍDOS		
	0	1	3
Invasão perineural	Nenhum	Pequenos nervos	Grandes nervos
Infiltrado linfocitário	Contínuo	Grandes agregados	Pouco ou nenhum
Pior padrão de invasão	Padrão 1, 2 ou 3	4	5
Escore de risco (soma dos pontos)	Risco de recorrência local	Probabilidade de sobrevida total	Indicação para radioterapia adjuvante
0	Baixo	Boa	Não
1 ou 2	Intermediário	Intermediária	Não
3 a 9	Alto	Pobre	Sempre

Quadro 2. Avaliação histopatológica de risco apresentada por Brandwein-Gensler *et al.* (2005).

O tratamento mais indicado para o CCEO é por intermédio cirúrgico, determinado através da extensão clínica ou condição da doença, podendo variar em alguns casos na extirpação extensa (BRENER *et al.*, 2007). Se diagnosticado precocemente e tratado da maneira apropriada, a maioria (80%) dos casos desse tipo de câncer tem cura. Em geral, o tratamento baseia-se em cirurgia e/ou radioterapia. Os dois métodos podem ser usados de forma isolada ou associada relatando bons resultados nas lesões iniciais e a indicação vai depender da localização do tumor e das alterações funcionais que possam ser ocasionadas pelo tratamento (INCA, 2018).

3.2 Associação das MMPs na tumorigênese do CCEO

As metaloproteinases (MMPs) formam uma família que são divididas através das histidinas preservadas que se ligam ao zinco (MILNER; CAWSTON, 2005). Os autores observaram através de testes Transwell que as MMPs são responsáveis pela degradação da MEC, permitindo assim a passagem de células tumorais (FAN, *et al.*, 2017)

As collagenases 1, 2 e 3 correspondem às MMP-1, -8 e -13, respectivamente (PEREIRA *et al*, 2006). Capazes de iniciar a degradação de colágenos fibrilares nativos (tipo I, II, III, V e IX) e, obviamente, desempenham um papel crucial na degradação de MEC colagenosa em várias situações (KERKELÄ; SAARIALHO-KERE, 2003).

A gelatinase A (MMP-2) é expressa em uma variedade normal e células modificadas. Incluindo fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais e condrócitos. A gelatinase B (MMP-9) é produzida por queratinócitos, monócitos, macrófagos e muitas células de tumores malignos. Essas MMPs são capazes de degradar colágenos dos tipos IV, V, VII, X, XI e XIV, gelatina, elastina, proteoglicano e fibronectina entre outros, acredita-se que elas têm importante papel na invasão do câncer (KERKELÄ; SAARIALHO-KERE, 2003).

As estromelinas (MMPs -3, -10) podem degradar numerosos substratos da MEC, incluindo os colágenos dos tipos III, IV, V, IX, X e XI, lamininas, elastina, entactina, fibronectina, fibrina, fibrilina, fibulina, proteína de ligação, osteonectina, tenascina, vitronectina e proteoglicanos (STERNLICHT *et al.*, 1999).

As matrilisinas 1 e 2 (MMP-7 e -26, respectivamente) digerem diversos componentes da matriz, dentre os quais estão a fibronectina e o colágeno tipo IV (PEREIRA *et al*, 2006).

Os diferentes tipos de MMPs interagem entre si e participam de diversos estágios do desenvolvimento do câncer. Durante a invasão neoplásica, o maior papel das MMPs consiste não apenas na quebra da barreira da MEC, mas, no rearranjo dos seus componentes para facilitar a migração celular por entre esse microambiente (VASCONCELOS *et al.*, 2013).

As MMPs estão implicadas numa variedade de papéis, que podem ajudar a iniciação do tumor, crescimento, migração, angiogênese, seleção de subpopulações resistentes a apoptose, invasão e metástase (VASCONCELOS *et al.*, 2013).

A invasão tumoral é um processo de múltiplas etapas em que a motilidade celular é acoplada à proteólise e que envolve interações de células com a MEC. Durante a invasão, as células malignas se desprendem do tumor primário e invadem as membranas basais e a MEC estromal. Apesar das observações sobre a expressão abundante de MMPs específicas em tumores primários invasivos ou em suas metástases, a evidência para a atividade de MMPs distintas em tecidos tumorais *in vivo* é limitada. Na maioria dos tumores malignos, os fibroblastos estromais são a principal fonte de MMPs. A infiltração de células inflamatórias é uma característica proeminente de muitos tumores e também reproduz as MMPs ao ambiente peritumoral. As células inflamatórias também produzem citocinas, que aumentam a expressão de MMPs por células tumorais e estromais. As células tumorais produzem fatores que aumentam a produção de MMPs pelos fibroblastos. É provável que estas formem uma rede na qual uma única MMP cliva certos componentes da matriz nativa ou parcialmente degradada e ativa outras MMPs. Além disso, desempenhem um papel em diferentes fases do desenvolvimento do tumor (VIHINEN; KÄHÄRI, 2002).

Gang *et al.* (2001) realizaram uma pesquisa com CCEO em 30 pacientes de 29 a 64 anos. Os resultados da hibridização *in situ* demonstraram alto teor de MMPs -2 e -9, com maior atividade no grupo metastático. A MMP -9 pode degradar quase todos os componentes da membrana basal. Acredita-se que esteja intimamente relacionado à invasão e metástase de tumores. A expressão de MMP-2 foi maior em pacientes com metástase do que em pacientes sem metástase.

Franchi *et al.* (2002) relataram que os níveis de expressão de MMP-1, MMP-2 e MMP-9 estão relacionados com o processo de angiogênese, ativação do óxido nítrico (NO) e alteração do gene supressor de tumor (p53). Nesse estudo imuno-histoquímico feito em 43 pacientes, observou-se elevada expressão das MMPs em células tumorais, células do estroma e em células inflamatórias próximas ao tumor. A MMP-9 foi a mais expressiva em relação aos níveis elevados de NO e a angiogênese, contribuindo desta forma para a progressão tumoral.

Amorim (2004) analisou a expressão imuno-histoquímica das MMPs – 7 e – 9 e a sua ligação com o desenvolvimento de metástases. Em 24 casos de CCE de língua, divididos em grupos com metástase e sem metástase, constatou-se que apesar das lesões apresentarem marcações positivas para as MMPs -7 e -9, estas não

constituem um método isolado para predisposição de potencial metastático dos carcinomas em língua.

Patel *et al.* (2005) estudaram a ativação da MMP-2 e MMP-9 e sua correlação com o potencial metastático do CCEO. Constataram por meio da técnica de zimografia, feita com 39 pacientes, uma maior ativação de MMP-2 e MMP-9 nos tecidos malignos, em comparação com os tecidos saudáveis. A MMP-2 foi mais evidente em pacientes com metástases linfáticas do que em pacientes sem envolvimento dos gânglios linfáticos, o que poderia servir como alvo de terapias anti-metastáticas para o CCEO.

Kato *et al.* (2005) demonstraram, por meio de zimografia e imuno-histoquímica, a atividade da MMP-2 e MMP-9 no CCEO. As amostras foram feitas com 31 pacientes. No resultado, observou-se a presença das MMPs -2 e -9 nas formas de pro-enzima e ativada, tanto nas células tumorais como nas células estromais, apresentando um fator importante para invasão e metástase.

Com o objetivo de comparar as concentrações de MMPs no tumor e em tecido normal, Baker *et al.* (2006) utilizaram uma amostra de 38 pacientes com CCEO. Foram utilizadas técnicas distintas para análise; para a MMP-1 e a MMP-3, optou-se pelo teste ELISA. Em sequência, foram executados ensaios de atividade de gelatinases para medir as concentrações de MMP-2 e MMP-9 e hidrólise de substrato fluorescente temperado para medir a atividade total de MMP. Seus resultados indicaram concentração maior de todas as MMPs nos tecidos tumorais.

Pradhan-Palikhe *et al.* (2010) observaram a concentração de MMP-8 no plasma de 126 pacientes com CCEO através do método de imunofluorometria. Os autores concluíram que a MMP-8 não indica sobrevida para o CCEO e não está associada com envolvimento de nódulos linfáticos.

Henriques *et al.* (2012) verificaram a expressão imuno-histoquímica da MMP-9 em 35 casos de CCEO de língua com e sem metástases. Os resultados demonstraram significativa expressão de MMP-9 em todas as amostras, entretanto, não foi observada uma correlação com a presença de metástases. A MMP-9 foi mais expressiva no parênquima do que no estroma.

Outros autores afirmam que a MMP-9 tem sido tradicionalmente associada com a natureza agressiva do CCEO. Os altos níveis de MMP-9 em pacientes com tumores foram correlacionados com linfonodo regional e/ou metástases à distância e um mau prognóstico (VILEN, *et al.* 2013).

A aplicação de MMP-2, MMP-7, MMP-9 e MMP-13 como indicadores para potencial de malignidade do CCEO foi avaliada imuno-histoquimicamente, com 61 amostras. Os resultados apontaram que a MMP-7 e MMP-13 são marcadores confiáveis para o potencial de invasão de CCEO, enquanto MMPs -2 e -9 apresentaram padrões de expressão semelhantes nas células tumorais, sem alterações na imunorreatividade durante a progressão do tumor (MISHEV *et al.*, 2014).

Os níveis séricos de MMP-2 e MMP-9 foram analisados em 20 pacientes com CCEO e comparando-os com 20 pacientes saudáveis, para análise foi utilizado o teste ELISA. Verificou-se que os níveis séricos foram expressivamente mais altos em pacientes com câncer e correlacionadas com o comprometimento de linfonodos (LOTFI *et al.*, 2015).

Um estudo feito com 25 amostras, realizado entre 2010 e 2012, avaliou a expressão imuno-histoquímica das MMP-2 e MMP-8 no CCEO em pacientes da unidade de saúde terciária na Nigéria. Em 100% dos casos pouco diferenciados, houve forte expressão da MMP-2, se comparado com os bem diferenciados (80%) e moderadamente diferenciados (61,5%). Entretanto, apenas 20% casos apresentaram expressão positiva para a MMP-8 (LAWAL *et al.* 2015).

Nishio *et al.* (2016) analisaram os níveis de MMP -2 e MMP-9 ligadas à distribuição de macrófagos associados aos tumores nas regiões primárias e metastáticas. Nesse estudo, foi utilizado o método de imuno-histoquímica em 29 pacientes com CCEO. Concluiu-se que todos os casos apresentaram a MMP -2 e MMP -9 no citoplasma das células do tumor, com predomínio nas regiões metastáticas linguais e gengivais.

Shrestha *et al.* (2016) demonstraram em um estudo realizado com 30 casos de CCEO a alta expressão da MMP-2 em todos os estágios clínicos e a correlação com os

graus, etapas, capacidade metastática de tumores e baixa sobrevida dos pacientes. Em todos os casos foi utilizado o método de imuno-histoquímica.

Andisheh-Tadbir *et al.* (2016) investigaram a influencia da MMP-9 no CCEO e sua associação com a angiogênese tumoral, progressão e agressividade do tumor. Através do método da imuno-histoquímica, foram estudados 42 pacientes com CCEO e um grupo controle com 15 pacientes com epitélio oral normal. A MMP-9 foi detectada em 32 casos, sendo que em 28 casos houve expressão moderada ou forte e nenhuma expressão foi constatada em tecidos normais. Observou-se que a MMP-9 estava ligada com o status de metástase linfonodal.

Aström *et al* (2017) avaliaram a função da MMP-8 no CCEO e sua superexpressão foi confirmada por PCR e Western blot. A MMP-8 prejudica a migração, reduz a invasão das células do CCEO, não promove apoptose, diminui a expressão de MMP-1 e aumenta os níveis de MMP-9. Em camundongos, a MMP-8 não inibiu metástase, confirmado por PET-imaginologia.

4. DISCUSSÃO

As MMPs degradam os constituintes da matriz extracelular que facilitam a disseminação das células tumorais, clivam a membrana basal de vasos sanguíneos contribuindo para a invasão perivascular podendo culminar na metástase que é um fator de morbidade decisivo para o câncer.

Estudos que relatam a expressão de MMP-2 e -9 (GANG *et al.*, 2001; KATO *et al.*, 2005; PATEL *et al.*, 2005; LOTFI *et al.*, 2015; ANDISHEH-TADBIR *et al.*, 2016) indicam sua associação na degradação dos componentes da membrana basal e a correlação com o potencial de invasão e metástase. Essas MMPs foram encontradas em células tumorais, células do estroma e células inflamatórias adjacentes ao tumor (FRANCHI *et al.*, 2002; NISHIO *et al.*, 2016). Isso acontece porque as células tumorais geram fatores que aumentam a produção de MMPs (VIHINEN; KÄHÄRI, 2002), contribuindo para progressão tumoral. Entretanto, outros estudos não consideram alterações no padrão de expressão durante a progressão do tumor (AMORIM *et al.*, 2004; HENRIQUES *et al.*, 2012; MISHEV *et al.*, 2014).

Na literatura encontramos artigos que detectaram associação significativa destas MMPs como marcadores de prognóstico (PRADHAN-PALIKHE *et al.*, 2010; VILEN *et al.*, 2013; SHRESTHA *et al.*, 2016;) e para finalidades terapêuticas anti-metastáticas (PATEL *et al.*, 2005). Desse modo, é de suma importância os testes de MMPs em pacientes com CCEO a fim de determinar o seu papel na oncogênese, levando a terapia-alvo e uma melhoria nos resultados (MISHEV *et al.*, 2014).

Em recente estudo ASTRÖM *et al.* (2017) constataram que a MMP-8 reduz a migração das células do câncer, não promove apoptose e não inibi metástase. Em contrapartida, PRADHAN-PALIKHE *et al.* (2010) e LAWAL *et al.* (2015) afirmaram pouca expressão da MMP-8 no CCEO e no desenvolvimento de metástases, apresentando propriedades anti-tumorais.

5. CONCLUSÃO

Diversas pesquisas têm buscado a função das MMPs na evolução do CCEO. As MMP-2 e -9 merecem notoriedade por colaborarem nas atividades de invasão e metástase. Essas enzimas são sugeridas como fator prognóstico, apontando, sobretudo a capacidade de invasão das lesões.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, R.F.B. Matrilisinas e β -catenina em carcinoma de células escamosas de língua – relação com o potencial metastático tumoral. 2004, 142p. Tese (Doutorado em Patologia Oral) - Departamento de Odontologia da UFRN, Natal-RN.
- ANDISHEH-TADBIR, A. et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 expression in oral squamous cell carcinoma and its association with angiogenesis. **J Clin Exp Dent.**, v. 8, n. 2, p.130-5, 2016.
- ÅSTRÖM, P. et al. The interplay of matrix metalloproteinase-8, transforming growth factor-b1 and vascular endothelial growth factor-C cooperatively contributes to the aggressiveness of oral tongue squamous cell carcinoma. **British Journal of Cancer**, p. 1–10, 2017.
- BAKER, E. A. et al. The matrix metalloproteinase system in oral squamous cell carcinoma. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, v. 44, p. 482–486, 2006.
- BRANDWEIN-GENSLER, M. et al. Oral Squamous Cell Carcinoma Histologic Risk Assessment, but Not Margin Status, Is Strongly Predictive of Local Disease-free and Overall Survival. **Am J Surg Pathol**, v. 29, n. 2, p.167–178, 2005.
- BRYNE, M. Is the invasive front of na oral carcinoma the most important área for prognostication? **Oral Dis.**, v. 4, n. 2, p. 70-77, 1998.
- BRYNE, M. et al. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. **Journal of Pathology**, v. 166, p. 375-38, 1992.
- BRENER, S. et al. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, vol. 53, n. 1, p. 63-69, 2007.
- FAN, H. et al. Doxorubicin combined with low intensity ultrasound suppresses the growth of oral squamous cell carcinoma in culture and in xenografts. **J Exp Clin Cancer Res.**, v. 36, p. 163, 2017.
- FRANCHI, A. et al. Expression of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 in carcinoma of the head and neck. **Cancer**, v. 95, p. 1902-10, 2002.

GANG, L. et al. The Effects of MMPs and TIMPs on the Metastasis of Oral Squamous Cell Carcinoma to Neck Lymph Nodes. **West China Journal of Stomatology**, v. 19, 2001.

HENRIQUES, A. C.; et al. Immunohistochemical expression of MMP-9 and VEGF in squamous cell carcinoma of the tongue. **J Oral Sci**, v. 54, n. 1, p. 105-11, 2012.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. [on line] Disponível em: <http://www.inca.org.br/cancer>. Acessado em 23 de julho 2018.

KATO, K. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in oral squamous cell carcinomas: manifestation and localization of their activity. **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 131, p.340-346, 2005.

KERKELÄ, E.; SAARIALHO-KERE, U. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer. **Exp Dermatol.**, v. 12, n. 2, p. 109-25, 2003.

LAWAL, A. O. et al. Immunohistochemical expression of MMP-2 and MMP-8 in oral squamous cell carcinoma. **J Clin Exp Dent**, v.7, n. 2, p. 203-7, 2015.

LOTFI, A. et al. Serum levels of MMP9 and MMP2 in patients with oral squamous cell carcinoma. **Asian Pacific J Cancer Prev**, v. 16, n. 4, p. 1327-30, 2015.

MILNER, J. M.; CAWSTON, T. E. Matrix metalloproteinase knockout studies and the potential use of matrix metalloproteinase inhibitors in the rheumatic diseases. **Curr Drug Targets Inflamm Allergy**, v. 4, n. 3, p. 363-75, 2005.

MISHEV, G. et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases in oral squamous cell carcinoma. **Biotechnol Biotechnol Equip**, p.28, n. 6, p.1138-1149, 2014.

NISHIO, K.; et al. Comparison of MMP2 and MMP9 expression levels between primary and metastatic regions of oralsquamous cell carcinoma. **J Oral Sci**, v. 58, n. 1, p. 59-65, 2016.

OLIVEIRA, L. R.; RIBEIRO-SILVA, A.; ZUCOLOTO, S. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, vol.42, n.5, p. 385-392, 2006.

PATEL, B. P.; et al. Activation of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral squamous cell carcinoma. **J Surg Oncol**, v. 90, n. 2, p. 81–88, 2005.

- PETTI, S.; SCULLY, C. Determinants of oral cancer at the national level: just a question of smoking and alcohol drinking prevalence? **Odontology**, v. 98, n. 2, p. 144-52, 2010.
- PEREIRA, A. C. et al. O papel das MMP-2 e -9 no desenvolvimento do carcinoma epidermóide. **Revista Brasileira de Cancerologia**, vol. 52, n. 3, p. 257-262, 2006.
- PRADHAN-PALIKHE, P. et al. Plasma level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 but not that of matrix metalloproteinase-8 predicts survival in head and neck squamous cell cancer. **Oral Oncol**, v. 46, p. 514-8, 2010.
- REZENDE, C. P. et al. Alterações da saúde bucal e portadores de câncer de boca e orofaringe. **Rev. Brasileira de Otorrinolaringologia**, vol. 74, n. 4, 2008.
- SHRESTHA, B.; et al. May High MMP-2 and TIMP-2 Expressions Increase or Decrease the Aggressivity of Oral Cancer? **Pathol Oncol Res**, v. 23, n.1, p. 197-206, 2017.
- STERNLICHT M. et al. The stromal proteinase MMP3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis. **Cell**, v. 98, p. 137–146, 1999.
- VASCONCELOS, L. D. L. et al. Expressão da metaloproteinase 9 no carcinoma de células escamosas oral. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, vol.13, n.4, p. 89-94, 2013.
- VIHINEN, P.; KÄHÄRI V. M. Matrix metalloproteinases in cancer: prognostic markers and therapeutic targets. **Int. J. Cancer**, p. 157–166, 2002.
- VILEN, S. T. et al. Fluctuating Roles of Matrix Metalloproteinase-9 in Oral Squamous Cell. **The Scientific World Journal**, 2013.
- WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncol.**, v. 45, n. 4-5, p. 309-16, 2009.

